

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. August 2003 (28.08.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/070249 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/519,
31/451, 31/4535, A61P 35/00, 35/04, 27/02, 29/00, 17/06,
7/10, 17/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/01694

(22) Internationales Anmeldedatum:
19. Februar 2003 (19.02.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 06 941.7 19. Februar 2002 (19.02.2002) DE

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: NOWAK, Götz [DE/DE]; Kirchhoffweg 7,
99097 Erfurt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): NEUBAUER, Ines
[DE/DE]; Am Klosterteich 12, 07616 Thalbürgel (DE).

(74) Anwalt: VOSSIUS & PARTNER; Siebertstrasse 4,
81675 München (DE).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: COMBINATION CONSISTING OF TRAPIDIL AND SEROTONIN ANTAGONISTS SUCH AS CYPROHEPTADINE OR PIZOTIFEN FOR INHIBITING ANGIOGENESIS

(54) Bezeichnung: KOMBINATION VON TRAPIDIL MIT SEROTONINANTAGONISTEN WIE CYPROHEPTADIN ODER PIZOTIFEN ZUR HEMMUNG DER ANGIOGENESE

(57) Abstract: The invention relates to novel medicaments containing a combination consisting of a serotonin antagonist and of trapidil.

(57) Zusammenfassung: Die Anmeldung betrifft neue Arzneimittel enthaltend eine Kombination aus einem Serotoninantagonisten und Traidipil.

WO 03/070249 A1

KOMBINATION VON TRAPIDIL MIT SEROTONINANTAGONISTEN WIE CYPROHEPTADIN ODER
PIZOTIFEN ZUR HEMMUNG DER ANGIOGENESE

Die vorliegende Erfindung betrifft Arzneimittel enthaltend einen Serotoninantagonisten in Kombination mit Trapidil .

Eine Vielzahl von Erkrankungen sind mit einer übermässigen Angiogenese verbunden, hierunter sind insbesondere Tumorerkrankungen, diabetische Retinopathie, Makuladegeneration, rheumatoide Arthritis, progressive Fibrodysplasie, Psoriasis und chronisches Hirnödem als Ausdruck einer gesteigerten Gefäßpermeabilität durch exzessive Kapilarneogenese zu nennen.

Die vorliegende Erfindung stellt somit ein Arzneimittel bereit das zur Hemmung der Angiogenese verwendet werden kann, insbesondere als antiangiogenetische Substanz in der Tumorthherapie, zur Primärtumorphylaxe und zur Prophylaxe von Metastasen. Weiterhin kann das erfindungsgemäße Arzneimittel bei diabetischer Retinopathie, Makuladegeneration, rheumatoider Arthritis, progressiver Fibrodysplasie, Psoriasis und chronischem Hirnödem als Ausdruck einer gesteigerten Gefäßpermeabilität durch exzessive Kapilarneogenese verwendet werden.

Die Beeinflussung der Gefäßwachstumsprozesse in Tumoren bzw. die Hemmung der Gefäßaussprossung in rasch wachsenden Tumoren ist eine sehr erfolgversprechende Antitumorstrategie. In den letzten 10 – 15 Jahren wurden verschiedene Möglichkeiten einer experimentellen Hemmung der Angiogenese bzw. Kapillarneogenese entwickelt, um über diesen wichtigen Weg eine Vaskularisierung von Tumoren zu verhindern bzw. zu antagonisieren. Wesentliche Meilensteine auf diesem Gebiet war die Aufklärung der Mechanismen, die zur Tumorangiogenese führen. Es wurden die molekularbiologischen Grundlagen der Interaktion zwischen den Rezeptoren auf den vaskulären Endothelzellen und den Wachstumsfaktoren dargestellt, die als Chemokine von Tumorzellen abgegeben werden und

benachbarte Vaskularitäten erreichen. Erste Erfolge wurden mit Inhibitoren von Wachstumsfaktoren bzw. mit Rezeptorantagonisten für diese Wachstumsfaktoren erzielt. Daneben wurde auch gezeigt, daß Thalidomid, ein zentral wirksames Sedativum, einen überraschend starken antiangiogenetischen Effekt aufweist. Weiterhin wurden an Angiogenese-Modellen Substanzen identifiziert, die in der Lage

sind, antiangiogenetische Effekte zu erzeugen (Udagawa T., Verheul HMW, D'Amato RJ: Thalidomide and Analogs, In: Antiangiogenic agents in Cancer Therapy. Ed.: B.A. Teicher, Humana Press Inc., 1999).

In grundlegenden Untersuchungen zur pharmakologischen Beeinflussung der Kapillarangiogenese konnte erfindungsgemäß experimentell gezeigt werden, daß vasoaktive Substanzen, die vom Serotonin abgeleitet werden können, einen Einfluß auf die Kapillarneogenese haben. Es wurde gefunden, daß vor allem 5HT₁-Agonisten die Angiogenese steigern können, im Gegensatz dazu wurden 5HT₁-Antagonisten als potentielle Inhibitoren der Kapillarneogenese identifiziert. Bei weiterem Substanzscreening wurde überraschenderweise gefunden, daß auch Cyproheptadin eine starke antiangiogenetische Wirkung entfaltet. Cyproheptadin (Peritol®) wird aufgrund seiner zentralen Wirkung als Appetitsstimulanz in der Klinik verwendet. Als Nebenwirkungen waren bisher im wesentlichen sedierende Effekte bekannt. Cyproheptadin hatte sich bereits in einem experimentellen letalen Sepsismodell am Endotoxin-behandelten Läuferschwein als wirksam erwiesen (Nowak G., Markwardt F.: Thromb Haemost 53: 252-254, 1985). Es war weiterhin gefunden worden, daß Cyproheptadin die Plättchenaggregation inhibiert und die durch simultane Thrombin- und Adrenalininfusion ausgelöste Plättchen-Potenzierungsreaktion mit nachfolgendem Mikro-white-clot-Syndrom verhindert (Nowak G., Glusa E.: Folia Haematol: 116. 831-839, 1989).

Die antiangiogenetische Wirkung von Cyproheptadin kann über die antiserotoninergen (5HT₂) und antiadrenergen Effekte dieser Substanz zustandekommen. Serotonin kann die Effektivität von 5HT₁-Antagonisten und Cyproheptadin auf die Angiogenesehemmung vermindern. 5HT₁-Antagonisten zusammen mit Cyproheptadin appliziert, führen zu additiven Effekten auf die

Angiogenesehemmung. Zur Wirkungsanalyse wurde die Gefäßentwicklung der Dottersackmembran von befruchteten Hühnereiern benutzt. Das Modell hat den Vorteil, daß die Entwicklung dieses primären Gefäßsystems der Hühnerembryonen Kapillaren erzeugt, die eine große Ähnlichkeit mit Tumorgefäßen haben. Diese Kapillaren sind stärker fenestriert und sind anatomisch den Tumervaskularitäten ähnlich.

In Screeninguntersuchungen identifizierten die Erfinder eine weitere Substanz, die ebenfalls eine antiangiogenetische Wirkung erzeugt und deren Wirksamkeit nicht über die Serotonin-Schiene erklärbar ist. Es handelt sich dabei um Trapidil, ein Arzneimittel zur Koronartherapie mit gefäßdilatierender Wirkung. Der eigentliche Wirkmechanismus des Trapidils auf die Koronargefäße ist in den Einzelheiten noch nicht geklärt. Überraschender Weise wurde festgestellt, daß diese Substanz einen ebenfalls sehr starken Hemmechanismus auf die Gefäßneubildung des Dottersackgefäßsystems von Hühnerembryonen zeigt. Von besonderem Interesse ist, dass überadditive synergistische Wirkungen zwischen Trapidil und Cyproheptadin im Experiment nachgewiesen werden können, bei denen die beiden Wirkungskomponenten einen sehr starken antiangiogenetischen Effekt erzeugen. In Tabelle 1 sind die überadditiven Wirkungen bei der Substanzkombination Trapidil/Cyproheptadin belegt. Werden von beiden Substanzen die IC 25-Konzentrationen gemeinsam appliziert, ist ein überadditiver Effekt von +36,6% zu messen. Ähnlich ist die optimale Kombination IC 25 Trapidil und IC 50 Cyproheptadin zu bewerten, bei der + 26% Effektivität nachweisbar waren. Aufgrund der steilen Dosis-Wirkungs-Beziehung im Bereich von 10^{-7} – 10^{-8} mol/l kann geschlußfolgert werden, daß die Wirkung in ähnlichen Dosierungen erreicht werden kann wie sie jetzt bereits für diese Substanzen in der klinischen Anwendung üblich sind.

Tabelle 1: Kombinierte Wirkung von Cyproheptadin und Traidil

Traidil	Hemmung %	Kombin.			Kombin.			Kombin.			Cyprohep- tadin Hemmung %
		Rechner. Wert	IC Tr / Cy	Meßwert	Rechner. Wert	IC Tr / Cy	Meßwert	Rechner. Wert	IC Tr / Cy	Meßwert	
IC 100	98,6	85,9	50/50	81,4 (-5,2%)	84,1	75/25	82,8 (-5,8%)	89,8	25/75	85,3 (-4,3%)	75,8 IC 100
IC 75	73,8	68,3	50/25	72,7 (+6,4%)	61,9	25/50	77,8 (+25,7%)				65,8 IC 75
IC 50	48	44,3	25/25	60,3 (+36,6%)							37,9 IC 50
IC 25	24										20,3 IC 25

In den nachfolgenden Versuchsbeispielen wird diese antiangiogenetische Wirkung gezeigt.

Beispiel 1 - Cyproheptadin:

Bei 30 ex ovo bebrüteten Hühnereiern werden jeweils auf zwei Bereiche des Dottersackgefäßsystems 1,5 µl eines 3%igen Tragant-Gels, in dem Cyproheptadin in der zu untersuchenden Konzentration eingebracht wurde, appliziert. Bei weiterer Bebrütung in einem Sterilinkubator bei 37°C und 85% Luftfeuchtigkeit entwickeln sich die pre- bzw. postkapillären Gefäßstrukturen der Dottersackvaskularitäten, die 9 h und 24 h post applicationem semiquantitativ bewertet werden. In den Bereichen der Substanzapplikation kommt es zu einer deutlichen Verminderung der Vaskularisierung. Bei sehr hohen Konzentrationen ist eine totale Verhinderung einer Angiogenese nachweisbar. Die maximale Wirkungsstärke beträgt 76%. 24 h nach Applikation sind die Wirkungen in leicht abgeschwächter Form noch vorhanden

(siehe Fig. 1). In Vorversuchen konnte gezeigt werden, daß die auf die Oberfläche der Dottersackmembran aufgetragenen Substanzen langsam resorbiert werden, so daß die nachgewiesene antiangiogenetische Wirkung spezifisch ist und im wesentlichen auf den Bereich der Applikationsstelle begrenzt bleibt.

Beispiel 2- Trapidil:

Die Applikation von Trapidil erfolgt analog der von Cyproheptadin. Ebenfalls nach 9 h und 24 h werden die Applikationsstellen bewertet. Trapidil zeigt eine deutliche Dosisabhängigkeit der Angiogenesehemmung im Bereich von 10^{-7} bis 10^{-6} mol, d.h. es besitzt eine sehr steile Dosis-Wirkungskurve. Es wird eine maximale Angiogenesehemmung von 98% erreicht. Die 24 h-Werte sind im Vergleich zu den 9h-Werten leicht verringert (siehe Fig. 2).

Beispiel 3:

Bei kombiniertem Auftrag von Cyproheptadin und Trapidil nach dem o. g. Procedere verstärkt sich die Effektivität der Angiogenesehemmung im Vergleich zu den einzeln erzielten Wirkungen, d.h. es ist ein überadditiver Wirkmechanismus vorhanden (siehe Fig. 3, Tab. 1).

Aus diesen Untersuchungen wird somit deutlich, daß Serotoninantagonisten, besonders bevorzugt sind hierbei Serotoninantagonisten vom Typ $5HT_1$ bzw. $5HT_2$, eine spezifische antiangiogenetische Wirksamkeit haben.

Serotoninantagonisten vom Typ 1A hemmen hochspezifisch die Kapillarangiogenese.

Cyproheptadin, ein Pharmakon mit antiserotoninerger, antiadrenerger Wirkung, hemmt hochspezifisch die Dottersackangiogenese in nanomolaren Konzentrationen. Cyproheptadin stellt somit einen neuen Typ von Tumorchemmstoffen dar, der neben seinen spezifischen pharmakologischen Effekten auch die Kapillarneogenese hemmt und damit eine Retardierung bzw. Verhinderung des Tumorwachstums bewirken kann.

Trapidil in Kombination mit Cyproheptadin, aber auch Trapidil allein, sind in der Lage, die Kapillarangiogenese in rasch wachsenden Kapillarstrecken vollständig zu hemmen. Durch die gemeinsame Applikation von Cyproheptadin und Trapidil ist ein überadditiver, synergistischer Effekt zu erreichen. Trapidil allein und in Kombination mit Cyproheptadin kann einen starken antiangiogenetischen Effekt erzeugen.

Die vorliegende Erfindung stellt somit neue Arzneimittel enthaltend einen Serotoninantagonisten in Kombination mit Trapidil zur Hemmung der Angiogenese, insbesondere in der Tumorthherapie bereit.

Erfindungsgemäß verwendete Serotoninantagonisten sind z.B. Methysergid, Dihydroergotamin, Dihydroergocristin, Pizotifen, Oxetoron und Clozapin, sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Derivate. Bevorzugt verwendete 5-HT₁-Serotoninantagonisten sind z.B. Zolmitriptan, Sumatriptan, Rizatriptan, Naratriptan, Buspiron, Cyanopindolol, GR 55562, Isamoltan, NAN-190, Pindolol, (S)-Pindolol, Pindobind, Methiothepin, Spiroxatrin, (S)-WAY100135, sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Derivate. Bevorzugt verwendete 5HT₂-Serotoninantagonisten sind z.B. Cinanserin, Cyproheptadin, N-Desmethylozapin, Ketaserin, Metergolinphenylmethylester, Mianserin und Spiperon, sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Derivat. Ganz besonders bevorzugt ist hierbei Cyproheptadin und Pizotifen.

Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist die kombinierte Anwendung von einem Cyproheptadin und Trapidil, sowie eine Kombination von Pizotifen und Trapidil ganz besonders bevorzugt.

Die erfindungsgemäß zu applizierenden Dosen des Serotoninantagonisten und Trapidil in Kombination gegeben sind abhängig von einer Vielzahl von Faktoren, wie der individuell verwendeten Verbindung, dem Gewicht, Geschlecht und Alter des zu behandelnden Patienten, der Schwere und Dauer der Erkrankung, dem Allgemeinzustand und der Begleiterkrankungen des Patienten, sowie eventueller Begleitmedikation.

Vorzugsweise liegt die orale Dosierung für den Serotoninantagonisten hierbei zwischen 0,2 mg/kg und 0,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Für Trapidil liegt die orale Dosierung vorzugsweise zwischen 5 mg/kg und 9 mg/kg Körpergewicht pro Tag, bei einer Permanentinfusion bei 2-3 mg/kg/d. In Kombination liegt die Dosierung für den Serotoninantagonisten hierbei zwischen 0,1 mg/kg und 0,25

mg/kg Körpergewicht pro Tag. Für Trapidil liegt die Dosierung vorzugsweise zwischen 3 mg/kg und 6 mg/kg Körpergewicht pro Tag.

Die erfindungsgemäß verwendeten Kombinationen von Serotoninantagonisten mit Trapidil (ggf. in Kombination) können in dem Fachmann an sich bekannter Weise zu Arzneimitteln zur systemischen Applikation (oral oder parenteral) oder lokalen Applikation wie z.B. Tabletten, Pillen, Kapseln, Granulaten, oralen Liquida, Infusionen, Injektionen, Suppositorien, Transdermalen Therapeutischen Systemen oder Aerosolen formuliert werden. Hierzu können ggf. Hilfsstoffe wie z.B. Trägerstoffe, feste oder flüssige Verdünnungsmittel, Bindemittel, Sprengmittel, Geschmackskorrigentien und dergleichen verwendet werden.

Hierbei ist zu beachten, daß eine Kombination von einem Serotoninantagonisten mit Trapidil erfindungsgemäß so verstanden wird, daß sie entweder zusammen in einer üblichen pharmazeutischen Formulierung (siehe oben) formuliert werden und somit gleichzeitig appliziert werden.

Es ist aber auch möglich, die jeweiligen Verbindungen in getrennten Formulierungen zu applizieren, und somit einen unterschiedlichen Applikationsweg (z.B. oral und parenteral) oder eine zeitversetzte Applikation zu ermöglichen.

Patentansprüche

1. Arzneimittel enthaltend einen Serotoninantagonisten in Kombination mit Trapidil als Dosierungseinheit oder zur sequenziellen Verabreichung.
2. Arzneimittel nach Anspruch 1, wobei die Serotoninantagonisten 5HT₁-Antagonisten und/oder 5HT₂-Antagonisten sind.
3. Arzneimittel nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Serotoninantagonisten ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Methysergid, Dihydroergotamin, Dihydroergocristin, Pizotifen, Oxetoron, Zolmitriptan, Sumatriptan, Rizatriptan, Naratriptan, Buspiron, Cyanopindolol, GR 55562, Isamoltan, NAN-190, Pindolol, (S)-Pindolol, Pindobind, Methiothepin, Spiroxatrin, (S)-WAY100135, Cinanserin, Cyproheptadin, N-Desmethyloclazapin, Ketaserin, Metergolinphenylmethylester, Mianserin und Spiperon, sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Derivate.
4. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei Cyproheptadin oder Pizotifen in Kombination mit Trapidil verwendet wird.
5. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Hemmung der Angiogenese.
6. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4 als antiangionetische Substanz in der Tumorthherapie.
7. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Primärtumorphylaxe.
8. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Prophylaxe von Metastasen.
9. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Prophylaxe oder Therapie von diabetischer Retinopathie, Makuladegeneration, rheumatoider Arthritis,

progressiver Fibrodysplasie, Psoriasis und chronischem Hirnödem als Ausdruck einer gesteigerten Gefäßpermeabilität durch exzessive Kapilareogenese .

1/3

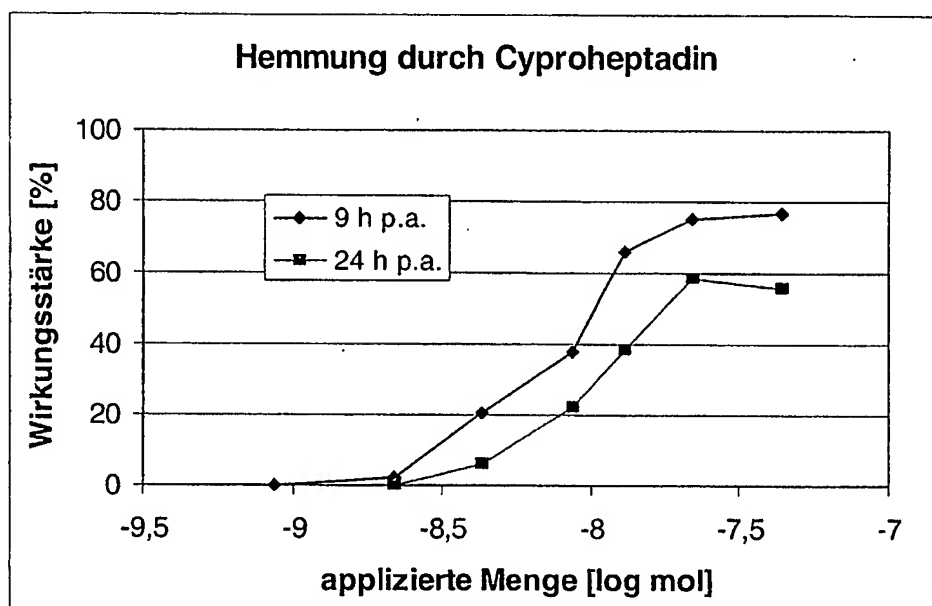


Fig. 1: Hemmung der Angiogenese durch Cyproheptadin

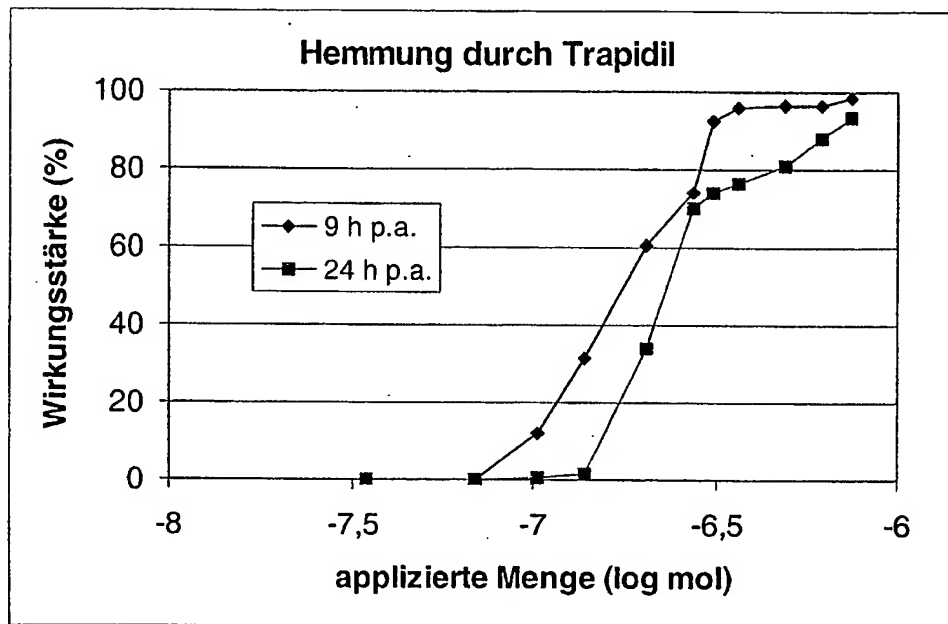


Fig. 2: Hemmung der Angiogenese durch Trapidil

3/3

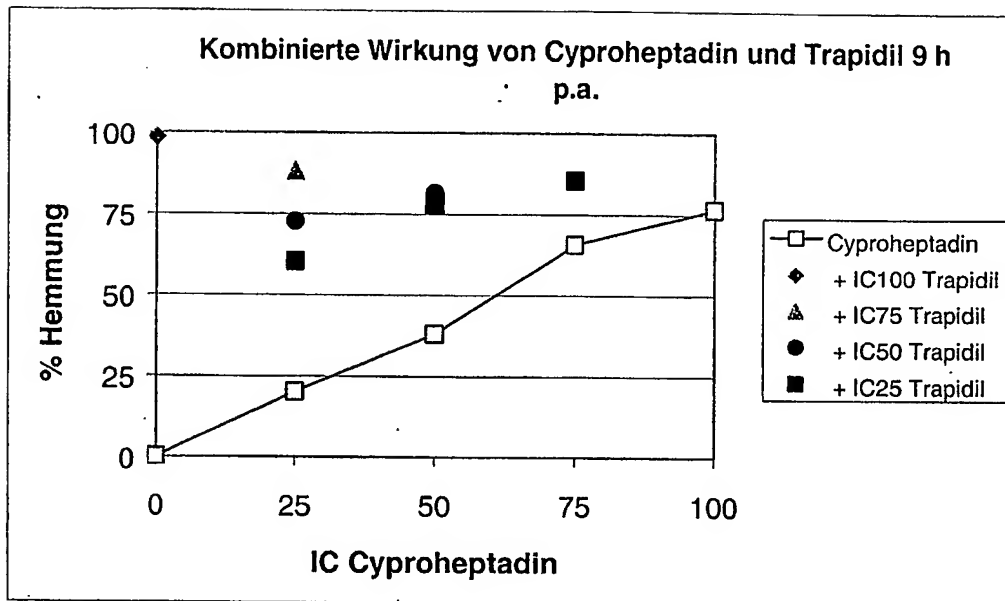


Fig. 3: Hemmung der Angiogenese durch kombinierte Gabe von Cyproheptadin und Tapidil

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/01694

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/519 A61K31/451 A61K31/4535 A61P35/00 A61P35/04
 A61P27/02 A61P29/00 A61P17/06 A61P7/10 A61P17/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BENELLI U. ET AL.: "Trapidil inhibits endothelial cell proliferation and angiogenesis in the chick chorioallantoic membrane and in the rat cornea" JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, vol. 11, no. 2, 1995, pages 157-166, XP009013086 abstract page 163, paragraph 2 - paragraph 3 ---	1-9
A	US 5 272 159 A (BALOWIN JOHN J ET AL) 21 December 1993 (1993-12-21) column 1, line 54 - line 61 column 5, line 18 - line 21 --- -/--	1-9



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 July 2003

Date of mailing of the international search report

22/07/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sindel, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/01694

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>BANDO H. ET AL.: "Effects of antiplatelet agents on pulmonary metastases" GANN vol. 75, March 1984 (1984-03), pages 284-291, XP009013087 table III page 290, paragraph 1 -----</p>	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/01694

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5272159	A	21-12-1993	US 4996321 A	26-02-1991
			US 5114919 A	19-05-1992
<hr/>				

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/01694

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/519 A61K31/451 A61K31/4535 A61P35/00 A61P35/04
 A61P27/02 A61P29/00 A61P17/06 A61P7/10 A61P17/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	BENELLI U. ET AL.: "Trepidil inhibits endothelial cell proliferation and angiogenesis in the chick chorioallantoic membrane and in the rat cornea" JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, Bd. 11, Nr. 2, 1995, Seiten 157-166, XP009013086 Zusammenfassung Seite 163, Absatz 2 - Absatz 3 ---	1-9
A	US 5 272 159 A (BALDWIN JOHN J ET AL) 21. Dezember 1993 (1993-12-21) Spalte 1, Zeile 54 - Zeile 61 Spalte 5, Zeile 18 - Zeile 21 --- -/-	1-9



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

1. Juli 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

22/07/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Sindel, U

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/01694

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>BANDO H. ET AL.: "Effects of antiplatelet agents on pulmonary metastases"</p> <p>GANN ,</p> <p>Bd. 75, März 1984 (1984-03), Seiten 284-291, XP009013087</p> <p>Tabelle III</p> <p>Seite 290, Absatz 1</p> <p>-----</p>	1-9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/01694

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5272159 A	21-12-1993	US 4996321 A	26-02-1991
		US 5114919 A	19-05-1992
<hr/>			